






BEST AVAILABLE COPY

Multiparticulate tablet disintegrating in less than 40 seconds in the mouth

Patent number: FR2766089
Publication date: 1999-01-22
Inventor: DEMICHELIS ALAIN GILLES; GENDROT EDOUARD;
CHAUVEAU CHARLES; NOURI NOUREDDINE
Applicant: PROGRAPHARM LAB (FR)
Classification:
- international: A61K9/26; A61K47/10; A61K47/38; A61K31/235;
A61K31/44; A61K31/19; A61K31/445
- european: A61K31/167, A61K31/192, A61K31/451,
A61K9/00M18B, A61K9/20K2B, A61K31/60P5
Application number: FR19970009233 19970721
Priority number(s): FR19970009233 19970721

Also published as:

 E P0896818 (A1)
 W O9904763 (A1)
 E P1003484 (A1)
 US 6106861 (A1)
 S I20059 (A)

more >>

Abstract not available for FR2766089
Abstract of correspondent: **US6106861**

The invention relates to a rapidly disintegratable multiparticulate tablet which disintegrates in the mouth in less than 40 seconds and which comprises an excipient and an active ingredient in the form of microcrystals coated with a coating agent. The excipient comprises, with respect to the mass of the tablet, from 3 to 15% by weight of at least one disintegration agent and from 40 to 90% by weight of at least one soluble diluent agent with binding properties consisting of a polyol having less than 13 carbon atoms, said polyol being either in the directly compressible form which is composed of particles whose average diameter is from 100 to 500 micrometers or in the powder form which is composed of particles whose average diameter is less than 100 micrometers, said polyol being selected from the group consisting of mannitol, xylitol, sorbitol and maltitol, with the proviso that, when only one soluble diluent agent with binding properties is used, it is a polyol in the directly compressible form except sorbitol and, when at least two soluble diluent agents with binding properties are used, one is consisting of a polyol in the directly compressible form and the other is consisting of the same or another polyol in powder form, the proportion of directly compressible polyol to powder polyol being from 99/1 to 50/50.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 766 089

②① N° d'enregistrement national : **97 09233**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 9/26, A 61 K 47/10, 47/38 // A 61 K 31/235, 31/44, 31/19, 31/445

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.07.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.01.99 Bulletin 99/03.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES PROGRAPHARM
SOCIÉTÉ ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : CHAUVEAU CHARLES, GENDROT
EDOUARD, DEMICHELIS ALAIN GILLES et NOURI
NOUREDDINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ COMPRIME MULTIPARTICULAIRE PERFECTIONNÉ À DÉLITEMENT RAPIDE.

⑤⑦ L'invention a pour objet un comprimé multi-particulaire perfectionné à délitement rapide du genre de ceux qui se désintègrent dans la bouche en moins de 40 secondes et qui comprennent, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés par un agent d'enrobage et, d'autre part, un excipient.

FR 2 766 089 - A1



COMPRIMÉ MULTIPARTICULAIRE PERFECTIONNÉ À DÉLITEMENT RAPIDE

5 L'invention a pour objet un comprimé multiparticulaire perfectionné à délitement rapide du genre de ceux qui se désintègrent dans la bouche en moins de 40 secondes et qui comprennent, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés par un agent d'enrobage et, d'autre part, un excipient.

10 La substance active peut être choisie dans le groupe comprenant les antalgiques, les antipyrétiques, les antidiarrhéiques, les antispasmodiques, les régulateurs de la motricité digestive et les anti-inflammatoires et plus particulièrement dans celui comprenant le paracétamol, 15 l'ibuprofène, l'aspirine, le kétoprofène, le lopéramide.

On connaît, par le brevet français FR 91 09245, des comprimés multiparticulaires du genre en question qui donnent en général satisfaction; toutefois, la texture de certains de ces comprimés donne naissance à une sensation 20 sableuse et pâteuse au moment de l'ingestion.

L'invention a pour but, surtout, de remédier à cet inconvénient et de fournir un comprimé à délitement rapide à texture systématiquement agréable, ce comprimé devant de plus conduire à une biodisponibilité optimale du principe 25 actif.

La Société Demanderesse a eu le mérite de trouver, à l'issue de recherches approfondies, que ce but pouvait être atteint, d'une part, en faisant comporter à l'excipient un agent désintégrant ainsi qu'au moins un agent soluble 30 diluant particulier à propriétés liantes et, d'autre part, en sélectionnant l'agent d'enrobage en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active.

Il s'ensuit que le comprimé multiparticulaire perfectionné conforme à l'invention, qui se désintègre dans 35 la bouche en moins de 40 secondes et qui comprend d'une

part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, est caractérisé par le fait

5 - que l'excipient comprend au moins un agent désintégrant et au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des
10 particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent
15 soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la
20 forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50 et

 - que l'enrobage des microcristaux de substance
25 active comprend au moins un agent d'enrobage choisi, en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, les polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les
30 hydroxypropyl-celluloses et les acétophthalates de cellulose et les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants ou des agents solubles, notamment les polyols.

 L'invention pourra être mieux comprise à l'aide du
35 complément de description qui suit et des exemples non

limitatifs relatifs à des modes de réalisation avantageux.

Se proposant de préparer un comprimé multiparticulaire du genre en question, on s'y prend comme suit ou de façon équivalente.

5 On sélectionne tout d'abord la matière active dans le groupe comprenant les antalgiques, les antipyrétiques, les antidiarrhéiques, les antispasmodiques, les régulateurs de la motricité digestive et les anti-inflammatoires et plus particulièrement dans le groupe comprenant le paracétamol, 10 l'ibuprofène, l'aspirine, le kétoprofène, le lopéramide.

 On prépare l'excipient en effectuant le mélange d'au moins un agent désintégrant et d'au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la 15 forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le 20 xylitol, le sorbitol et le maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

 Lorsque l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, donc différent du sorbitol, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible.

25 Lorsqu'on a recours à au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme du produit directement compressible et l'autre, qui peut être constitué par le même polyol, sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules constitutives 30 est inférieur à 100 micromètres, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50.

 L'agent désintégrant est de préférence choisi dans le groupe comprenant la polyvinylpyrrolidone réticulée 35 désignée dans le métier par le terme crospovidone et la

carboxyméthylcellulose de sodium réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose de sodium.

5 Les proportions respectives d'agent désintégrant et d'agent liant ou diluant soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 3 à 15% en poids, de préférence de 5 à 10% en poids pour le premier et de 40 à 90% en poids, de préférence de 50 à 70% en poids pour le second; la proportion maximale de sorbitol est de 30% en poids.

10 Le principe actif entrant dans la constitution du comprimé conforme à l'invention se présente avant enrobage sous forme de microcristaux dont le diamètre moyen est d'environ 1 à environ 500 micromètres.

15 Dans le cas de certains principes actifs, on utilise de préférence des microcristaux de diamètre moyen inférieur à 100 micromètres afin d'augmenter la surface d'échange entre le principe actif et le milieu ambiant; en procédant ainsi, la vitesse de solubilisation et/ou la solubilité intrinsèque de dissolution sont optimisées.

20 L'enrobage des microcristaux est réalisé de préférence suivant la technique dite du lit fluidisé.

On procède à un enrobage direct dans le cas des microcristaux dont la taille moyenne est de 100 à 500 micromètres; pour les microcristaux de taille inférieure à 100 micromètres, on procède à un traitement préalable consistant soit en une granulation des microcristaux par un procédé de granulation humide ou sèche classique, soit à une fixation préalable des microcristaux sur des supports neutres en eux-mêmes connus lorsque la taille moyenne desdits microcristaux est inférieure à environ 20 micromètres; la fixation des microcristaux sur les supports neutres est effectuée de manière classique en utilisant un liant constitué par exemple par l'hydroxypropyl-méthylcellulose.

35 L'enrobage est constitué à partir d'au moins un

agent d'enrobage choisi, en tenant compte des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, notamment certains de ceux commercialisés sous la marque EUDRAGIT et plus particulièrement les dispersions à 30% de poly(éthylacrylate-méthylmétacrylate) commercialisées sous la marque de fabrique EUDRAGIT NE 30 D, les copolymères d'aminoalkyl-méthacrylate de type E commercialisés sous la marque EUDRAGIT E, les polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les hydroxypropylcelluloses et les acétophthalate de cellulose, les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants comme par exemple le polyéthylèneglycol 6000 ou à des agents solubles, notamment des polyols comme par exemple le mannitol.

A titre d'exemple, on signale que l'enrobage peut être constitué à partir

- d'EUDRAGIT NE 30 D seul ou en mélange avec l'EUDRAGIT E dans un ou plusieurs solvants organiques,
- d'éthylcellulose seule ou en mélange avec une hydroxypropyl-méthylcellulose associée à un plastifiant en présence éventuellement d'un solvant hydroalcoolique,
- d'un polyméthacrylate, notamment l'EUDRAGIT NE 30 D en mélange avec un dérivé cellulosique soluble, notamment de l'hydroxypropyl-méthylcellulose et un plastifiant et/ou un agent soluble diluant à propriétés liantes,
- d'EUDRAGIT E 100 seul.

Grâce à l'enrobage, conforme à l'invention, des microcristaux de substance active, cet enrobage comprenant notamment en combinaison un polymère soluble et un polymère insoluble, le comprimé définitif est caractérisé par le fait

- d'une part, qu'en milieu acide, dont le pH est inférieur à 5, la quantité de principe actif qui est dissoute, après la désagrégation du comprimé, en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au

moins 80% et de préférence à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés et,

- d'autre part, que le principe actif ne se dissout pas de façon significative après un séjour d'une durée inférieure à 5 minutes dans un milieu dont les conditions de pH sont proches de celles de la salive, c'est-à-dire de $7,0 \pm 0,5$, assurant ainsi un masquage du goût satisfaisant.

Lorsque la quantité de principe actif qui est dissoute après la désagrégation du comprimé en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lesquels lesdits microcristaux ne sont pas enrobés, la biodisponibilité de la substance active est au moins équivalente à celle du même principe actif obtenue à partir du susdit comprimé dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés.

Pour la fabrication du comprimé, on prépare tout d'abord un mélange de l'excipient et des microcristaux enrobés et on procède à une homogénéisation dans un mélangeur à sec.

De préférence, on fait comporter à ce mélange un édulcorant, un arôme et un lubrifiant.

L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant l'aspartame et le saccharinate de sodium, et le lubrifiant dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyéthylèneglycol 6000.

Le mélange est ensuite soumis à une force de

compression suffisante pour conférer au comprimé résultant une dureté suffisante pour qu'il puisse être manipulé et conditionné industriellement, puis transporté et manipulé par le patient sans précautions particulières; à titre
5 indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux comprimés du genre en question qui existent
10 déjà, à la fois une amélioration de la vitesse de mise à disposition du principe actif dans l'organisme et une amélioration de la palatabilité.

EXEMPLE 1

15 **Comprimé multiparticulaire de paracétamol dosé à 500 mg.**

La composition du susdit comprimé résulte du tableau I ci-après.

TABLEAU I

20	Constituants	Formule centésimale
	Paracétamol enrobé	39,2
	Mannitol pour compression directe	36,7
	Mannitol poudre cristalline	12,3
	Crospovidone	8,6
25	Aspartame	2,7
	Arôme cassis	0,4
	Stéarate de magnésium	0,1
	Total	100,0 %

30

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On introduit les microcristaux de paracétamol dans une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E
35 100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à

obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère.

On tamise tous les excipients et on homogénéise le mélange comprenant le paracétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

5 On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 17 mm.

La force de compression est réglée de manière à obtenir des comprimés d'une dureté de 40 ± 10 Newtons.

10 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 40 secondes.

 Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

15 Le temps de désagrégation inférieur à 40 secondes indiqué plus haut est la moyenne des valeurs notées par un groupe représentatif de sujets sains.

20 L'étude pharmacocinétique à laquelle a été soumis le susdit comprimé montre que la biodisponibilité de la substance active, à savoir le paracétamol, n'est pas significativement différente de celle qui est observée après administration d'un comprimé du commerce à base de paracétamol. Le masquage du goût du paracétamol par
25 l'enrobage comporté par le comprimé conforme à l'invention n'entraîne donc pas de retard à l'absorption, celle-ci étant même légèrement plus rapide puisque le maximum est atteint en 0,5 heure en moyenne alors qu'il n'est atteint qu'après 0,88 heure en moyenne dans le cas du comprimé de référence
30 commercialisé.

 Les valeurs enregistrées en rapport avec les propriétés du comprimé selon l'invention et celles d'un comprimé à base de paracétamol déjà commercialisé à libération immédiate du principe actif non préalablement
35 enrobé, sont réunies dans le tableau II ci-après.

TABLEAU II

Paramètres	Comprimé dosé à 500 mg de paracétamol selon l'invention	Comprimé du commerce dosé à 500 mg de paracétamol
Lag t (h)	0,17	0,17
tmax (h)	0,50	0,88
Cmax (µg/ml)	6,28 ± 1,61	6,26 ± 2,37
AUC0-t (µg.h/ml)	18,59 ± 3,44	18,10 ± 3,40
AUCinf (µg.h/ml)	19,68 ± 3,85	19,24 ± 3,79

10

Dans ce tableau,

- lag t désigne le temps, exprimé en heures, écoulé entre l'administration du médicament et la détection du principe actif dans le sang du sujet,
- tmax désigne le temps, exprimé en heures, au bout duquel la concentration sérique en principe actif atteint un maximum,
- Cmax (µg/ml) désigne la valeur de la concentration maximale en principe actif atteinte à la valeur tmax; cette concentration s'exprime en µg de principe actif par ml de sérum,
- AUC0-t désigne la surface sous courbe des concentrations sériques du principe actif en fonction du temps jusqu'au dernier prélèvement quantifié, et
- AUCinf désigne la surface sous courbe des concentrations sériques du principe actif en fonction du temps extrapolé à l'infini.

30

L'examen des résultats réunis dans le tableau II montre que l'enrobage utilisé pour masquer le goût du principe actif n'entraîne pas de modification de la biodisponibilité du principe actif et aucun retard d'absorption, ce qui est un résultat déterminant dans l'administration de certains principes actifs dont une action rapide est souhaitée, en particulier les antalgiques.

EXEMPLE 2

Comprimé multiparticulaire de lopéramide dosé à 2 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau III ci-après.

TABLEAU III

Constituants	Formule centésimale
Lopéramide enrobé	15,1
Mannitol pour compression directe	56,6
Mannitol poudre cristalline	18,8
Crospovidone	5,0
Aspartame	3,0
Arôme menthe	0,7
Stéarate de magnésium	0,8
Total	100,0 %

Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

Le principe actif se présente sous forme de microcristaux dont la taille moyenne est inférieure à 20 micromètres; il est donc procédé à une fixation, à l'aide d'une solution d'hydroxypropyl-méthylcellulose, sur des supports neutres constitués d'un polyol et dont la taille moyenne est de l'ordre de 60 micromètres.

Les supports neutres comportant les microcristaux de lopéramide sont ensuite enrobés de 20% d'un mélange d'EUDRAGIT NE 30 D et d'EUDRAGIT E 100.

Ce comprimé présente une dureté de 30 ± 5 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

EXEMPLE 3

Comprimé de kétoprofène dosé à 12,5 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau IV ci-après.

TABLEAU IV

Constituants	Formule centésimale
Kétoprofène enrobé	6,7
Mannitol pour compression directe	63,3
Mannitol poudre cristalline	22,2
Crospovidone	5,0
Aspartame	1,3
Arôme menthe	0,7
Stéarate de magnésium	0,8
Total	100,0 %

Il est préparé de la manière indiquée à l'exemple 2.

Le principe actif se présente sous forme de microcristaux dont la taille moyenne est inférieure à 20 micromètres; il est donc procédé à une fixation, à l'aide d'une solution d'hydroxypropyl-méthylcellulose, sur des supports neutres constitués d'un polyol et dont la taille moyenne est de l'ordre de 60 micromètres.

Les supports neutres comportant les microcristaux de kétoprofène constitutifs du susdit comprimé sont ensuite enrobés de 20% d'un mélange d'EUDRAGIT NE 30 D, d'hydroxypropyl-méthylcellulose et de polyéthylène-glycol 6000.

Il présente une dureté de 35±5 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

EXEMPLE 4

Comprimé multiparticulaire d'acide acétylsalicylique dosé à 325 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau V ci-après.

TABLEAU V

Constituants	Formule centésimale
Acide acétylsalicylique enrobé	37,4
Mannitol pour compression directe	38,0
Mannitol poudre cristalline	12,6
Crospovidone	8,6
Aspartame	2,9
Stéaryl fumarate de sodium	0,5
Total	100,0 %

Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

Les microcristaux d'acide acétylsalicylique constitutifs du susdit comprimé sont enrobés de 4,5% d'éthylcellulose N7 et de polyéthylèneglycol 6000.

Ce comprimé présente une dureté de 50 ± 15 Newtons.

Il se désintègre dans la bouche en 20 secondes.

EXEMPLE 5

Comprimé multiparticulaire d'ibuprofène dosé à 100 mg.

La composition du susdit comprimé résulte du tableau VI ci-après.

TABLEAU VI

5

10

Constituants	Formule centésimale
Ibuprofène enrobé	14,4
Mannitol pour compression directe	52,5
Mannitol poudre cristalline	17,5
Crospovidone	10,0
Aspartame	3,7
Arôme cerise	0,9
Stéarate de magnésium	1,0
Total	100,0 %

15

Ce comprimé est préparé de la manière indiquée à l'exemple 1.

20

On granule les microcristaux d'ibuprofène dont la taille moyenne est voisine de 30 micromètres par un procédé classique de granulation par voie humide. La particule résultant est ensuite enrobée de 20% d'un mélange d'éthylcellulose N7 et de polyéthylèneglycol 6000.

Les cristaux d'ibuprofène enrobés résultant sont mélangés à l'excipient, puis soumis à la compression.

Le comprimé résultant présente une dureté de 40 ± 10 Newtons.

25

Il se désintègre dans la bouche en 30 secondes.

REVENDECATIONS

1. Comprimé multiparticulaire perfectionné se désintégrant dans la bouche en moins de 40 secondes et comprenant, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, caractérisé par le fait

- que l'excipient comprend au moins un agent désintégrant et au moins un agent soluble diluant à propriétés liantes constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 50/50, de préférence de 80/20 à 50/50 et

- que l'enrobage des microcristaux de substance active comprend au moins un agent d'enrobage choisi en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, les polymères cellulosiques, notamment les éthylcelluloses, les hydroxypropyl-méthylcelluloses, les hydroxypropyl-celluloses et les acétophthalates de cellulose et les combinaisons de ces polymères l'un avec l'autre éventuellement associés à des plastifiants ou des agents solubles, notamment les polyols.

2. Comprimé multiparticulaire perfectionné se désintégrant dans la bouche en moins de 40 secondes et comprenant, d'une part, une substance active sous forme de microcristaux enrobés et, d'autre part, un excipient, caractérisé par le fait

- d'une part, qu'en milieu acide, dont le pH est inférieur à 5, la quantité de principe actif qui est dissoute après la désagrégation du comprimé en 5 à 20 minutes à partir des microcristaux enrobés est égale à au moins 80% et de préférence à au moins 100% de la quantité de principe actif qui est dissoute dans le même délai après désagrégation à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés et,

- d'autre part, que le principe actif ne se dissout pas de façon significative après un séjour d'une durée inférieure à 5 minutes dans un milieu dont les conditions de pH sont proches de celles de la salive, c'est-à-dire de $7,0 \pm 0,5$, assurant ainsi un masquage du goût satisfaisant.

3. Comprimé multiparticulaire perfectionné selon la revendication 2, caractérisé par le fait que la biodisponibilité de la substance active est au moins équivalente à celle du même principe actif obtenue à partir d'un comprimé permettant la libération immédiate du principe actif constitué par des microcristaux mais dans lequel lesdits microcristaux ne sont pas enrobés.

4. Comprimé multiparticulaire perfectionné selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que la substance active est choisie dans le groupe comprenant les antalgiques, les antipyrétiques, les antidiarrhéiques, les antispasmodiques, les régulateurs de la motricité digestive et les anti-inflammatoires et plus particulièrement dans celui comprenant le paracétamol, l'ibuprofène, l'aspirine, le kétoprofène, le lopéramide.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	WO 96 02237 A (VACHER, DOMINIQUE) * revendications 1,3,4,7,9,10 * * page 4, ligne 22 - page 6, ligne 14 * ---	1-4		
D,A	FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM) * le document en entier * -----	1-4		
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)		
		A61K		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
2 avril 1998		Ventura Amat, A		
<table border="0"><tr><td>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</td><td>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</td></tr></table>			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.